

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

NOTIFICATION RELATIVE  
A LA PRESENTATION OU A LA TRANSMISSION  
DU DOCUMENT DE PRIORITE

(instruction administrative 411 du PCT)

Destinataire:

VIALLE-PRESLES, Marie-José  
Cabinet Orès  
6, avenue de Messine  
F-75008 Paris  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 11 février 1999 (11.02.99)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire MJPcb1067/1A	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale no PCT/FR98/02899	Date du dépôt international (jour/mois/année) 29 décembre 1998 (29.12.98)
Date de publication internationale (jour/mois/année) Pas encore publiée	Date de priorité (jour/mois/année) 30 décembre 1997 (30.12.97)
Déposant BIOMERIEUX etc	

- La date de réception (sauf lorsque les lettres "NR" figurent dans la colonne de droite) par le Bureau international du ou des documents de priorité correspondant à la ou aux demandes énumérées ci-après est notifiée au déposant. Sauf indication contraire consistant en un astérisque figurant à côté d'une date de réception, ou les lettres "NR", dans la colonne de droite, le document de priorité en question a été présenté ou transmis au Bureau international d'une manière conforme à la règle 17.1.a) ou b).
- Ce formulaire met à jour et remplace toute notification relative à la présentation ou à la transmission du document de priorité qui a été envoyée précédemment.
- Un astérisque(\*) figurant à côté d'une date de réception dans la colonne de droite signale un document de priorité présenté ou transmis au Bureau international mais de manière non conforme à la règle 17.1.a) ou b). Dans ce cas, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.
- Les lettres "NR" figurant dans la colonne de droite signalent un document de priorité que le Bureau international n'a pas reçu ou que le déposant n'a pas demandé à l'office récepteur de préparer et de transmettre au Bureau international, conformément à la règle 17.1.a) ou b), respectivement. Dans ce cas, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

<u>Date de priorité</u>	<u>Demande de priorité n°</u>	<u>Pays, office régional ou office récepteur selon le PCT</u>	<u>Date de réception du document de priorité</u>
30 déc 1997 (30.12.97)	97/16673	FR	01 févr 1999 (01.02.99)

Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé:

Jocelyne Rey-Millet 

no de téléphone (41-22) 338.83.38

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

09/582711 WO 99/35167  
PCT/FR98/02899

**PCT**

## AVIS INFORMANT LE DEPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE AUX OFFICES DESIGNES

(règle 47.1.c), première phrase, du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

VIALLE-PRESLES, Marie-José  
Cabinet Orès  
6, avenue de Messine  
F-75008 Paris  
FRANCE

**CABINET ORES**

**23 JUL 1999**

Date d'expédition (jour/mois/année) 15 juillet 1999 (15.07.99)		
Référence du dossier du déposant ou du mandataire MJPCb1067/1A		<b>AVIS IMPORTANT</b>
Demande internationale no PCT/FR98/02899	Date du dépôt international (jour/mois/année) 29 décembre 1998 (29.12.98)	Date de priorité (jour/mois/année) 30 décembre 1997 (30.12.97)
Déposant BIOMERIEUX etc		

- Il est notifié par la présente qu'à la date indiquée ci-dessus comme date d'expédition de cet avis, le Bureau international a communiqué, comme le prévoit l'article 20, la demande internationale aux offices désignés suivants:  
**AU,CN,EP,IL,JP,KP,KR,US**

Conformément à la règle 47.1.c), troisième phrase, ces offices acceptent le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien eu lieu à la date d'expédition indiquée plus haut, et le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

- Les offices désignés suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle cette communication doit être effectuée à cette date:  
**AL,AP,BA,BB,BG,BR,CA,CU,CZ,EA,EE,GD,GE,HR,HU,ID,IN,IS,KG,LC,LK,LR,LT,LV,MG,MK,MN, MX,NO,NZ,OA,PL,RO,SG,SI,SK,SL,TR,TT,UA,UZ,VN,YU,ZW**

La communication sera effectuée seulement sur demande de ces offices. De plus, le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale aux offices en question (règle 49.1)a-bis)).

- Le présent avis est accompagné d'une copie de la demande internationale publiée par le Bureau international le 15 juillet 1999 (15.07.99) sous le numéro WO 99/35167

### RAPPEL CONCERNANT LE CHAPITRE II (article 31.2)a) et règle 54.2)

Si le déposant souhaite reporter l'ouverture de la phase nationale jusqu'à 30 mois (ou plus pour ce qui concerne certains offices) à compter de la date de priorité, la demande d'examen préliminaire international doit être présentée à l'administration compétente chargée de l'examen préliminaire international avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité.

Il appartient exclusivement au déposant de veiller au respect du délai de 19 mois.

Il est à noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un Etat contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international.

### RAPPEL CONCERNANT L'OUVERTURE DE LA PHASE NATIONALE (article 22 ou 39.1))

Si le déposant souhaite que la demande internationale procède en phase nationale, il doit, dans le délai de 20 mois ou de 30 mois, ou plus pour ce qui concerne certains offices, accomplir les actes mentionnés dans ces dispositions auprès de chaque office désigné ou élu.

Pour d'autres informations importantes concernant les délais et les actes à accomplir pour l'ouverture de la phase nationale, voir l'annexe du formulaire PCT/IB/301 (Notification de la réception de l'exemplaire original) et le volume II du Guide du déposant du PCT.

<b>Bureau international de l'OMPI</b> <b>34, chemin des Colombettes</b> <b>1211 Genève 20, Suisse</b>  no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé  <b>J. Zahra</b>  no de téléphone (41-22) 338.83.38
--	--

## PCT

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>MJPcb1067/1A</b>	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 98/ 02899</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>29/12/1998</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>30/12/1997</b>
Déposant  <b>BIOMERIEUX et al.</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

**1. Base du rapport**

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☒ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☒ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☒ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

**4. En ce qui concerne le titre,**

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**5. En ce qui concerne l'abrégé,**

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

**6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°**

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

FR 98/02899

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 C07K14/47 G01N33/53

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07K G01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	SCHELLEKENS G A ET AL: "THE MODIFIED ARGININE RESIDUE CITRULLINES IS THE MAJOR CONSTITUENT OF EPITOPES RECOGNIZED BY AUTOANTIBODIES IN SERA FROM RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS" ARTHRITIS AND RHEUMATISM, vol. 40, no. 9, SUPPL. 08, 8 novembre 1997, page S276 XP002067877 voir le document en entier ---	1-7
P, X	WO 98 08946 A (JOLIVET REYNAUD COLETTE ; VINCENT CHRISTIAN (FR); ARNAUD MICHEL (FR) 5 mars 1998 voir le document en entier --- -/--	1-7

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 avril 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12/05/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Masturzo, P

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 12, 23 mars 1998 Columbus, Ohio, US; abstract no. 139653, G A SCHELLEKENS ET AL.: "Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific antibodies" XP002101365 & J. CLIN. INVEST. , vol. 101, no. 1, 1 janvier 1998, pages 273-281, voir abrégé ---	1-7
T	E GIRBAL-NEUHAUSER ET AL. : "The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (Pro)filaggrin b deimidation of arginine residues" JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 162, no. 1, 1 janvier 1999, pages 585-594, XP002101364 BALTIMORE US voir le document en entier -----	1-7

•

●



/FR

100

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 10 septembre 1999 (10.09.99)	
Demande internationale no PCT/FR98/02899	Référence du dossier du déposant ou du mandataire MJPcb1067/1A
Date du dépôt international (jour/mois/année) 29 décembre 1998 (29.12.98)	Date de priorité (jour/mois/année) 30 décembre 1997 (30.12.97)
Déposant SERRE, Guy etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

24 juillet 1999 (24.07.99)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI  
34, chemin des Colombettes  
1211 Genève 20, Suisse

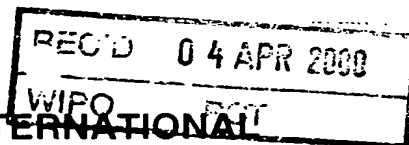
no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

R. Forax

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

## PCT



## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire MJPcb1067/1A	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR98/02899	Date du dépôt international (jour/mois/année) 29/12/1998	Date de priorité (jour/mois/année) 30/12/1997
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07K14/47		
Déposant BIOMERIEUX et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 8 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
- ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☒ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☒ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 24/07/1999	Date d'achèvement du présent rapport 29. 03. 00
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Perez, C N° de téléphone +49 89 2399 2484 



**RAPPORT D'EXAMEN**  
**PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR98/02899

**I. Base du rapport**

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.) :

**Description, pages:**

1-16                      version initiale

**Revendications, N°:**

1-7                      version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description,      pages :  
☐ des revendications, n°s :  
☐ des dessins,              feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

**voir feuille séparée**

**II. Priorité**

1. ☐ Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que les documents suivants n'ont pas été remis dans le délai prescrit :
- ☐ copie de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.
- ☐ traduction de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.
2. ☐ Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que la revendication de la priorité a été jugée non valable.

Pour les besoins du présent rapport, la date de dépôt international indiquée plus haut est donc considérée comme la date pertinente.

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR98/02899

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

**voir feuille séparée**

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications	3-7
	Non : Revendications	1-2
Activité inventive	Oui : Revendications	3-7
	Non : Revendications	1-2
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications	1-7
	Non : Revendications	

2. Citations et explications

**voir feuille séparée**

**VI. Certain documents cités**

1. Certains documents publiés (règle 70.10)

et / ou

2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

**voir feuille séparée**

**1. Remarque supplémentaire concernant la partie I (base de la demande)**

Une liste de séquences a été déposée avec la présente demande. Cette liste de séquences comprend les SEQ N°1 à SEQ N°6 (pages 1-2).

**2. Remarque additionnelle concernant la partie II (priorité)**

Le document de priorité se rapportant à la présente demande n'est pas disponible au moment de rédiger ce rapport d'examen préliminaire international. La présente analyse est basée sur l'hypothèse que toutes les revendications bénéficient d'un droit de priorité correspondant à la date de dépôt du document de priorité (30.12.97).

Néanmoins, l'attention du demandeur est attirée sur le fait qu'un document et un résumé (J. Clin. Invest., 1998, 101 (1)(D3) et Chemical Abstract n°139653, vol.128, n°12), cités dans le rapport de recherche international, pourraient remettre en cause la nouveauté de l'ensemble des revendications, si la date de priorité n'est pas valide.

**3. Remarques supplémentaires concernant la partie V (déclaration motivée selon la règle 66.2(a) (ii) concernant la nouveauté, l'activité inventive et l'applicabilité industrielle )**

La présente demande concerne les épitopes peptidiques reconnus par des auto-anticorps anti-filaggrine présents dans le serum des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR). Elle présente l'identification des épitopes reconnus par les auto-anticorps anti-filaggrine, qui sont caractérisés par la présence d'un motif de trois acides aminés comportant la citrulline en position centrale et compris dans au moins un des peptides citrullinés dérivés des séquences SEQ ID N°1, 3 ou 6 de la présente demande. La demande cite Ser-Cit-His comme exemple d'un tel motif. Lesdits peptides sont utilisés comme composants d'antigène artificiel reconnu spécifiquement par les auto-anticorps anti-filaggrine, et de composition antigénique pour le diagnostic de la présence d'auto-anticorps spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde (PR). La demande décrit également l'utilisation desdits peptides et antigène pour le diagnostic in vitro de la PR, ainsi qu'un procédé et le nécessaire pour la détection des auto-anticorps spécifiques de la PR.

Les documents suivants ont été identifiés comme relevant pour l'analyse de la nouveauté et de l'activité inventive de l'objet revendiqué:

D1: Arthritis and Rheumatism, vol. 40, n°9, suppl. 08, 1997, Schellekens et al., p.S276

D2: J. Clin. Invest., vol.101, n°1, 1998, Schellekens et al., p.273-281

D3: Proc. Natl. Acad. Sci., vol. 86, 1989, McKinley-Grant et al., p.4848-4852

D4: J. Invest. Dermat., vol. 105, 1995, Simon et al., p.432-437

Les documents D3 et D4 sont cités par l'examineur d'après ce qu'il connaît de l'état de la technique.

Une **copie** de chacun de ces documents est jointe en annexe à ce rapport d'examen préliminaire international.

#### **Déclaration quant à la nouveauté (Article 33(2) PCT)**

L'objet des revendications 1-2 ne remplit pas les conditions énoncées dans l'article 33 (2) PCT, car les dites revendications ne sont pas nouvelles à cause du manque de clarté de la revendication 1 (voir § 5.1).

En effet, la séquence d'unité de la filaggrine comprend les nombreux motifs X-Arg-Y, et en particulier le motif Ser-Arg- His présent sur au moins une des séquences SEQ ID N°3, 5 et 6 de la présente demande (cf. séquence de la filaggrine humaine, par exemple dans D3, p.4849, Fig.1). Les isoformes naturels, neutres/acides de la filaggrine, qui sont obtenus par transformation des résidus arginine en résidus citrulline (D4: p.432, col.2, l.1-3), sont considérés comme comprenant au moins un motif de trois acides aminés, "centré sur la citrulline et spécifiquement présent sur au moins un peptide citrulliné dérivé des séquences seq ID N°3, 5 ou 6", car cette définition du motif caractérisant le peptide revendiqué n'est pas clair (voir § 5.1). Or, comme la filaggrine est décrite dans l'art antérieur comme un autoantigène spécifique de la PR (par exemple dans D4: p.436, l.2-11), il n'est pas visible comment l'objet des revendications 1-2 se distingue des isoformes citrullinés de la filaggrine. Ces isoformes naturels citrullinés de la filaggrine sont donc considérés comme préjudiciables à la nouveauté des revendications 1-2.

**4. Certains documents publiés (règle 70.10)**

Demande n° Brevet n°	Date de publication (jour/mois/année)	Date de dépôt (jour/mois/année)	Date de priorité (valablement revendiquée) (jour/mois/année)
WO9808946	05.03.198	01.09.1997	30.08.1996

Cette autre demande de brevet du présent demandeur décrit un antigène artificiel dérivé de la séquence d'une unité de filaggrine, qui est spécifiquement reconnu par les auto-anticorps anti-filaggrine. Ce document cite les mêmes exemples que ceux de la présente demande, et, en particulier les peptides E-12-H et E-12-D (WO-A-9808949: p.15) correspondant aux séquences 5 et 6 de la présente demande. Par conséquent, WO-A-9808946 est préjudiciable à la nouveauté des revendications 1-7 de la présente demande.

**5. Remarques supplémentaires concernant la partie VIII (observations relatives à la demande internationale, Articles 5 et 6 PCT)**

Les revendications 1-2 et 5-7 ne satisfont pas aux exigences de l'article 6 PCT, car les dites revendications ne sont pas claires et/ou ne se fondent pas entièrement sur la description.

**5.1 Revendication 1**

La revendication 1 ne répond pas aux critères des articles 5 et 6 PCT, car ladite revendication n'est pas claire et elle est considérée comme n'étant pas entièrement fondée sur la description.

**5.11** Ladite revendication n'est pas claire pour les raisons suivantes:

- l'épitope caractérisant le peptide revendiqué est défini par la présence d'un "motif tripeptidique centré sur un résidu citrulline" "spécifiquement présent sur .. un des peptides ...". La citrulline étant un acide aminé et non un peptide, la signification de l'expression "motif tripeptidique" n'est pas claire. D'autre part, le sens de l'expression "spécifiquement présent" est ambigu, car elle peut signifier "uniquement présent sur" comme "présent, en particulier, sur ", ce qui modifie de manière importante l'étendue de protection de ladite revendication. Ainsi la revendication 1 est écrite de manière si vague qu'elle inclut, sous son domaine de protection, les isoformes citrullinés de la filaggrine humaine, ce qui rend ladite revendication non nouvelle (voir § 3).

- ledit épitope est également caractérisé par le résultat désiré ("reconnu par des anticorps anti-filaggrine présents dans le serum de patients atteints de PR"). Une telle façon de définir l'objet revendiqué consiste à revendiquer le problème technique sous-jacent, ce qui, en règle générale, n'est pas autorisé. Une telle définition est seulement autorisée, si l'invention ne peut être définie qu'ainsi ou si le résultat peut être vérifié, directement et avec succès, au moyen de tests ou de procédures spécifiées de manière satisfaisante dans la description, et ne nécessitant rien de plus que de simples essais (voir la Gazette du PCT, 29.10.1998, "Directives concernant l'examen préliminaire international selon le PCT", Section IV, Chapter III- 4.7). Ce n'est pas le cas dans la présente demande, où il est clair que le demandeur dispose, dans la description et dans la revendication 2, de caractéristiques essentielles des objets revendiqués permettant de les définir sans ambiguïté.

Le demandeur est prié de clarifier la formulation de ladite revendication, en précisant clairement les caractéristiques dudit épitope permettant d'obtenir le résultat désiré.

**5.12** De plus, la revendication 1 est considérée comme non fondée sur la description, car l'exposé de l'invention n'est pas suffisamment clair et précis pour permettre à l'homme du métier d'obtenir le peptide faisant l'objet de ladite revendication 1, sans lui imposer une charge de travail considérable et injustifiée (voir la Gazette du PCT, 29.10.1998, "Directives concernant l'examen préliminaire international selon le PCT", Section IV, Chapter III-6.3). En effet, le nombre de peptides comprenant le motif "tripeptidique" mentionné dans la revendication 1 est tellement large, que l'homme du métier aura à choisir, parmi ces options, celles qui permettent d'obtenir le résultat désiré (une reconnaissance par les autoanticorps anti-filaggrine de patients atteints de PR). Un exemple précis est le peptide S-35-R citrulliné, cité par le demandeur lui-même dans l'exemple 2 de la présente demande, qui contient le motif Ser-Arg-Asp présent sur la séquence seq ID N°6, mais qui n'est pas reconnu par l'autoanticorps anti-filaggrine AHF4. En fait, l'absence de spécifications concernant le peptide revendiqué met une charge de travail considérable et injustifiée sur l'homme du métier qui devra lui-même rechercher et tester les peptides, pour déterminer ceux qui permettent d'obtenir le résultat désiré. Par conséquent, la revendication 1 ne satisfait pas aux exigences des articles 5 et 6 PCT.

**5.13** Le demandeur est prié de déposer des modifications appropriées de ladite revendication, permettant de surmonter les objections formulées ci-dessus.

**5.2 Revendication 2**

La revendication 2 n'est pas claire, car l'expression "motif tripeptidique" n'est pas claire (cf. § 5.11). De plus, le motif Ser-Cit-His indiqué dans ladite revendication n'est pas tripeptidique, mais composé de trois acides aminés. Le demandeur est prié clarifier la formulation de ladite revendication de manière à satisfaire les exigences de l'article 6 PCT.

**5.3 Revendications 5-7**

L'objet des revendications 5-7 ne répond pas aux exigences de l'article 6, car l'objet desdites revendications n'est pas clair et/ou ne se fonde pas entièrement sur la description.

**5.31** Les étapes du procédé de la revendication 6, ainsi que les composants du nécessaire de la revendication 7, sont essentiellement caractérisées par le résultat désiré ("dans des conditions permettant la formation d'un complexe antigène/anticorps", "par tous les moyens appropriés", "appropriés pour la constitution d'un milieu réactionnel permettant la formation.. et/ou des moyens de détection dudit complexe"). Une telle façon de définir l'objet revendiqué consiste à revendiquer le problème technique sous-jacent, ce qui, en règle générale, n'est pas autorisé (voir § 4.11 et la Gazette du PCT, 29.10.1998, "Directives concernant l'examen préliminaire international selon le PCT", Section IV, Chapitre III-4.7). Le demandeur est prié de modifier lesdites revendications de manière à indiquer tous les éléments essentiels nécessaires pour obtenir le résultat désiré.

**5.32** L'objet des revendications 5-7 s'étend à la détection de <sup>n'importe quel</sup> auto-anticorps spécifique de la PR. Or, il est clair que l'homme du métier cherchant à détecter des auto-anticorps spécifiques de la PR autres que des anti-filaggrine, comme, par exemple des anti-collagènes, des anticalpastines, ou des antinucléaires (tous compris dans la portée des revendications 5-7) ne dispose, au vu de l'exposé de l'invention, d'aucun élément lui permettant d'obtenir le résultat recherché. Par conséquent, la portée des revendications 5-7 est plus vaste qu'il n'est justifié par le contenu de la description et lesdites revendications ne satisfont pas aux critères de l'article 6 PCT.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

#4  
O. Burt  
10/14/00

Applicant's or agent's file reference MJPcb1067/1A	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR98/02899	International filing date (day/month/year) 29 December 1998 (29.12.98)	Priority date (day/month/year) 30 December 1997 (30.12.97)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 14/47		
Applicant BIOMERIEUX		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input checked="" type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 24 July 1999 (24.07.99)	Date of completion of this report 29 March 2000 (29.03.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR98/02899

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-16, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. 1-7, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

See Supplemental Box

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR98/02899

## II. Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
  - ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed.
  - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed.
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid.

Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

### 3. Additional observations, if necessary:

See Supplemental Box

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

1. A list of sequences was filed with the present application. This list of sequences comprises SEQ No. 1 to SEQ No.6 (pages 1-2).

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 98/02899

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: II.3

2. The priority document relating to the present application was not available at the time of writing this International Preliminary Examination Report. The present analysis is based on the assumption that all the claims benefit from a right of priority corresponding to the filing date of the priority document (30 December 1997). Nevertheless, the applicants' attention is drawn to the fact that a document and an abstract (J. Clin. Invest., 1998, 101 (1) (D3) and Chemical Abstract no. 139653, Vol. 128, no. 12) cited in the International Search Report could prejudice the novelty of all the claims if the priority date is not valid.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 98/02899

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	3-7	YES
	Claims	1-2	NO
Inventive step (IS)	Claims	3-7	YES
	Claims	1-2	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

The present application concerns peptide epitopes recognised by anti-filaggrin autoantibodies present in the serum of patients suffering from rheumatoid arthritis (RA). It presents the identification of epitopes recognised by the anti-filaggrin autoantibodies which are characterised by the presence of a unit with three amino acids containing citrulline in the central position and contained in at least one of the citrulline peptides derived from SEQ ID no. 1, 3 or 6 of the present application. The application cites Ser-Cit-His as an example of such a unit. Said peptides are used as components of artificial antigens, specifically recognised by anti-filaggrin autoantibodies, and of antigenic compositions for diagnosing the presence of autoantibodies specific to rheumatoid arthritis (RA). The application also describes the use of said peptides and the antigen for the *in vitro* diagnosis of RA, along with a method and the kit for detecting RA-specific autoantibodies.

The following documents have been identified as relevant for the analysis of the novelty and

inventive step of the claimed subject matter:

- D1: Arthritis and Rheumatism, Vol. 40, no. 9, suppl. 08, 1997, Schellekens et al., p.S276
- D2: J. Clin. Invest., Vol. 101, no. 1, 1998, Schellekens et al., pages 273-281
- D3: Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 86, 1989, McKinley-Grant et al., page 4848-4852
- D4: J. Invest. Dermat., Vol. 105, 1995, Simon et al., pages 432-437.

Documents D3 and D4 are cited by the Examiner according to what said Examiner knows of the prior art.

A **copy** of each of these documents is annexed to this International Preliminary Examination Report.

**Declaration concerning novelty (PCT Article 33(2))**

The subject matter of Claims 1-2 does not fulfil the requirements of PCT Article 33(2) as said claims are not novel due to a lack of clarity in Claim 1 (see Box VIII, point 5.1).

The filaggrin unit sequence comprises many X-Arg-Y units and, in particular, the Ser-Arg-His unit present on at least one of sequences SEQ ID no. 3, 5 and 6 of the present application (cf. sequence of human filaggrin, for example, in D3, page 4849, Figure 1). The natural, neutral/acid isoforms of filaggrin, which are obtained by transforming arginine residues into citrulline residues (D4: page 432, column 2, lines 1-3), are considered to comprise at least one unit with three amino acids,

"centred on the citrulline and specifically present on at least one citrulline peptide derived from sequences SEQ ID no. 3, 5 or 6" as this definition of the unit which characterises the peptide claimed is not clear (see Box VIII, point 5.1). As filaggrin is described in the prior art as an RA-specific autoantigen (for example, in D4: page 436, lines 2-11), it is not clear how the subject matter of Claims 1-2 differs from the citrulline isoforms of filaggrin. These natural citrulline isoforms of filaggrin are therefore considered to be prejudicial to the novelty of Claims 1-2.

# INTERNATIONAL PRÉLIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR98/02899

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No.  
Patent No.

Publication date  
(day/month/year)

Filing date  
(day/month/year)

Priority date (valid claim)  
(day/month/year)

See Supplemental Box

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure

Date of non-written disclosure  
(day/month/year)

Date of written disclosure  
referring to non-written disclosure  
(day/month/year)



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 98/02899

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI

WO 09/08946      5 March 1998      1 September 1997      30 August 1996

This other patent application, from the same applicants, describes an artificial antigen derived from the sequence of a filaggrin unit specifically recognised by anti-filaggrin autoantibodies. This document cites the same examples as those of the present application and, in particular, peptides E-12-H and E-12-D (WO-A-9 808 949: page 15) corresponding to sequences 5 and 6 of the present application. Consequently, WO-A-9 808 946 is prejudicial to the novelty of Claims 1-7 of the present application.

## VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

5. Claims 1-2 and 5-7 do not fulfil the requirements of PCT Article 6 as said claims are not clear and/or are not fully supported by the description.

5.1 Claim 1

Claim 1 does not fulfil the requirements of PCT Article 5 and PCT Article 6, since said claim is not clear and it is not considered to be fully supported by the description.

5.11 Said claim is not clear for the following reasons:

- the epitope characterising the claimed peptide is defined by the presence of a "tripeptide unit centred on a citrulline residue", "specifically present on... one of the peptides". Since citrulline is an amino acid and not a peptide, the meaning of the expression "tripeptide unit" is not clear. The meaning of the expression "specifically present" is ambiguous as it could signify "only present on" and also "in particular, present on", which greatly modifies the scope of protection of said claim. Thus, Claim 1 is written in such a vague manner that it includes the citrulline isoforms of human filaggrin in its scope of protection, thereby depriving said claim of novelty (see Box V, point 3).
- said epitope is also characterised by the desired result ("recognised by anti-filaggrin antibodies in the serum of patients suffering from RA"). Such a definition of the subject matter of a claim

## VIII. Certain observations on the international application

amounts to claiming the underlying technical problem, which is not generally allowed. Such a definition is only authorised if the invention can only be defined in this manner or if the result is one which can be directly and positively verified by tests or procedures adequately specified in the description and involving nothing more than trial and error (cf. PCT Gazette, 29 October 1998, "PCT International Preliminary Examination Guidelines", Section IV, Ch. III, 4.7). This is not the case in the present application, in which it is clear from the description and Claim 2 that the essential features of the subject matter claimed are available to the applicant, thus enabling said subject matter to be defined without ambiguity.

The applicants are requested to clarify the wording of said claim by clearly specifying the features of said epitope which enable the desired result to be obtained.

- 5.12 Furthermore, Claim 1 is not considered to be supported by the description as the disclosure of the invention is not clear and concise enough for a person skilled in the art to be able to arrive at the peptide forming the subject matter of said Claim 1, without having to take on a considerable and unjustified workload (cf. PCT Gazette, 29 October 1998, "PCT Guidelines concerning the International Preliminary Examination Report", Section IV, Ch. III, 6.3). The number of peptides comprising the "tripeptide" unit mentioned in Claim 1 is so large that a person skilled in the art would have to select, from among these options,

## VIII. Certain observations on the international application

those that enable the desired result to be obtained (a recognition by the anti-filaggrin autoantibodies of patients suffering from RA). A specific example is that of the citrulline S-35-R peptide, cited by the applicants themselves in Example 2 of the present application, which contains the Ser-Arg-Asp unit present on the sequence SEQ ID no. 6, but is not recognised by the anti-filaggrin autoantibody AHF4. The absence of specifications concerning the claimed peptide places a considerable and unjustifiable workload on the person skilled in the art, who must personally find and test these peptides, in order to determine those which enable the desired result to be obtained. Consequently, Claim 1 does not fulfil the requirements of PCT Article 5 and PCT Article 6.

**5.13** The applicants are requested to file the necessary amendments to said claim so as to overcome the objections raised above.

**5.2 Claim 2**

Claim 2 is not clear as the expression "tripeptide unit" is unclear (cf. point 5.11). Moreover, the Ser-Cit-His unit, indicated in said claim is not a tripeptide, but composed of three amino acids. The applicant is requested to clarify the wording of said claim so as to fulfil the requirements of PCT Article 6.

**5.3 Claims 5-7**

The subject matter of Claims 5-7 does not fulfil the requirements of PCT Article 6 as the subject matter

## VIII. Certain observations on the international application

of said claims is unclear and/or is not fully supported by the description.

**5.31** The steps of the method of Claim 6 as well as the components of the kit of Claim 7, are essentially characterised by the desired result ("in conditions enabling an antigen/antibody complex to be formed", "by all suitable means", "suitable for constituting a reaction medium enabling the formation... and/or means for detecting said complex"). Such a manner of defining the claimed subject matter amounts to claiming the underlying technical problem, which is not generally allowed (see point 4.11 and PCT Gazette, 29 October 1998, "PCT International Preliminary Examination Guidelines", Section IV, Ch. III, 4.7). The applicants are requested to amend said claims in such a way that they indicate all the essential features required to achieve the desired result.

**5.32** The subject matter of Claims 5-7 extends to the detection of any RA-specific autoantibody. It is clear that, in the light of the disclosure of the application, persons skilled in the art seeking to detect RA-specific autoantibodies other than anti-filaggrin autoantibodies, such as, for example, anti-collagen, anti-calpastine or anti-nuclear antibodies (all within the scope of Claims 5-7), do not have any features at their disposal enabling them to achieve the desired result.

Consequently, the scope of Claims 5-7 is broader than that justified by the content of the description and said claims do not fulfil the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/FR 98/02899

**VIII. Certain observations on the international application**

requirements of PCT Article 6.